



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 100 33 079.7

Anmeldetag: 07. Juli 2000

Anmelder/Inhaber: Bayer Aktiengesellschaft,
Leverkusen/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von
2-tert.-Butyl-3-phenyloxaziridin

IPC: C 07 D 273/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 03. Mai 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Verfahren zur Herstellung von 2-tert.-Butyl-3-phenyloxaziridin

Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 2-tert.-Butyl-3-phenyloxaziridin durch Oxidation von N-(tert.-Butyl)-benzaldimin mit einer Perverbindung.

2-tert.-Butyl-3-phenyloxaziridin dient als Ausgangsverbindung für die Herstellung von N-(tert.-Butyl)-hydroxylamin, das für die Synthese von Pharmawirkstoffen gebraucht wird.

Es ist bereits bekannt (J. Am. Chem. Soc. 79, 5749 (1957)), dass man Arylaldimine, die eine unsubstituierte oder eine mit einer Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe enthalten, mit wasserfreier Peressigsäure in das entsprechende Oxaziridin überführen, dieses durch Destillation isolieren, anschließend mit wässrig-methanolischer Schwefelsäure hydrolysieren und durch Zugabe von Alkali das entsprechende freie, N-alkylierte Hydroxylamin erhalten kann. Die benötigte wasserfreie Peressigsäure wird in situ aus 90 %igen wässrigem Wasserstoffperoxid mit überschüssigem Essigsäureanhydrid und katalytischen Mengen Schwefelsäure in Methylenchlorid als Lösungsmittel hergestellt. Die Handhabung derartig konzentrierter Wasserstoffperoxid-Lösungen ist sicherheitstechnisch mit außerordentlich hohem Aufwand verbunden. Man versucht deshalb die Herstellung und Handhabung großer Mengen solcher Wasserstoffperoxid-Lösung wenn irgend möglich zu vermeiden.

Aus der EP-B 0 217 269 ist bekannt, dass man zu N-Alkyl-substituierten Aryloxaziriden durch Umsetzung von Arylaldimininen mit Perpropionsäure in Benzol gelangen kann. Um die Hydrolyse der Arylaldimine und der Aryloxaziridine unter den sauren Reaktionsbedingungen auszuschließen, muss der Wassergehalt der Perpropionsäure weniger als 0,1 Gew.-% betragen. (sog. wasserfreie Perpropionsäure). Die Herstellung und Handhabung von wasserfreier Perpropionsäure ist ebenfalls ein

Verfahren, das hohen sicherheitstechnischen Aufwand erfordert, insbesondere bei der azeotropen Destillation zur Entfernung des Wassers.

Die kommerziell erhältliche m-Chlorperbenzoesäure ist ein Feststoff und deshalb im Vergleich zur Peressigsäure und zur Perpropionsäure leichter handhabbar. Auch sie ist zur Oxidation von Arylaldiminen verwendet worden (J.Chem. Soc. Perkin Trans 1 1990, 301 und 2390), wobei die Umsetzung in Methylenchlorid oder Methanol, also nicht in einem wässrigen Medium erfolgt.

Bekannt ist auch die Oxidation von Benzylidenaminosäureestern zu den entsprechenden Oxaziridinen mit Monoperphthalsäure in Diethylether als Lösungsmittel (Tetrahedron Lett. 28, 2453 (1994)).

Generell gestaltet sich die Herstellung und Handhabung von Percarbonsäuren sicherer, wenn Wasser bei ihrer Herstellung und ihrer Anwendung, z.B. bei Oxidationen, zugegen ist. Jedoch neigen Imine in Gegenwart von Säuren und Wasser im Allgemeinen zur Hydrolyse. Dies erklärt, weshalb die Gegenwart von Wasser bei den bekannten Iminoxidationen weitestgehend ausgeschlossen wurde.

Die Präsenz von Säure und Wasser im Reaktionsmedium zur Herstellung von Oxaziridinen fördert auch die hydrolytische Spaltung der gebildeten Oxaziridine in den entsprechenden Aldehyd und das entsprechende N-substituierte Hydroxylamin. Letzteres kann wiederum sehr leicht durch vorhandene Percarbonsäure zu entsprechenden Nitrosoverbindung oxidiert werden. Nitrosoverbindungen sind als stark cancerogene Stoffe bekannt. Sie müssen deshalb bei der Herstellung von Zwischenprodukten für Pharmawirkstoffe ausgeschlossen sein.

Gemäß der WO 00/02848 wird das Problem der Hydrolyse und die Bildung von unerwünschten Folgeprodukten dadurch gelöst, dass man die Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure in einem zweiphasigen System aus Toluol und einer wässrigen Natriumcarbonatlösung durchführt. Doch ist für die Realisierung eines technischen

Verfahrens eine solche Vorgehensweise nicht empfehlenswert, da zweiphasige Reaktionssysteme zu Upscaling-Problemen führen, die, wenn überhaupt, nur mit besonderem Aufwand zu lösen sind.

5 Alle bekannten Methoden zur Herstellung von Aryloxaziridinen durch Oxidation von Arylaminen mit Percarbonsäuren sind für eine Durchführung in technischem Maßstab nicht befriedigend. Es besteht daher immer noch ein Bedürfnis nach einem einfachen, wirtschaftlichen und risikoarmen Verfahren zur Herstellung von Aryloxaziridinen.

10

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von 2-tert.-Butyl-3-phenyloxaziridin gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man N-(tert.-Butyl)-benzaldimin mit einer aromatischen Percarbonsäure oder deren Salz in Gegenwart einer wasserlöslichen Base und eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels bei Temperaturen unter 30°C oxidiert.

15

Als aromatische Percarbonsäuren und deren Salze kommen insbesondere m-Chlorperbenzoesäure, Monoperoxyphthalsäure und deren Alkali- und Magnesiumsalze in Frage. Bevorzugt verwendet man das Magnesiumsalz der Monoperoxyphthalsäure.

20

Als wasserlösliche Basen kommen verschiedene wasserlösliche organischen und anorganischen Basen in Frage, beispielsweise wasserlösliche sekundäre und tertiäre Amine und Alkali- und Erdalkalioxide, -hydroxide, -carbonate, -bicarbonate, -hydrogenphosphate und -dihydrogenphosphate. Bevorzugt verwendet man Natriumcarbonat oder Natriumdicarbonat.

25

Als mit Wasser mischbare Lösungsmittel kommen z.B. unter den Reaktionsbedingungen inerte, mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel in Frage, beispielsweise ein- und mehrwertige Alkohole mit bis zu 6 C-Atomen. Bevorzugt verwendet man Methanol oder Ethanol.

30

Man kann das erfindungsgemäße Verfahren so durchführen, dass man zunächst eine Mischung aus N-(tert.-Butyl)-benzaldimin und dem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel herstellt. Der Gehalt an N-(tert.-Butyl)-benzaldimin in dem Lösungsmittel kann in sehr weiten Bereichen variiert werden. Die Konzentration von N-(tert.-Butyl)-benzaldimin im Gemisch mit dem Lösungsmittel, kann z.B. 5 bis 80 Gew.-% betragen, bevorzugt liegt sie bei 20 bis 50 Gew.-%, insbesondere bei 35 bis 40 Gew.-%.

Diese Mischung kann man dann mit einer wässrigen Lösung der Base bei beispielsweise 0 bis 30°C versetzen. Bevorzugt macht man dies bei 10 bis 25°C. Die Konzentration der Base im Wasser ist beliebig variierbar und kann beispielsweise 15 bis 30 Gew.-% betragen. Bevorzugt sind 15 bis 25 gew.-%ige Lösungen. Sekundäre und tertiäre Amine kann man auch als solche, d.h. ohne Wasser, einsetzen. Die Menge der Base ist jedoch vorzugsweise in engen Grenzen zu halten. Beispielsweise kann man bezogen auf 1 Mol N-(tert.-Butyl)-benzaldimin 0,09 bis 2 Äquivalente Base einsetzen. Bevorzugt werden 0,9 bis 1,2 Äquivalente Base, insbesondere 1,0 bis 1,1 Äquivalente Base eingesetzt.

Zu der so erhaltenen Mischung kann man eine Lösung der aromatischen Percarbonsäure oder deren Salz in Wasser zufügen. Die Dosiergeschwindigkeit wird so gewählt, dass trotz der abzuführenden Reaktionswärme die Reaktionstemperatur 30°C nicht übersteigt. Die Untergrenze der Reaktionstemperatur kann beispielsweise bei 0°C liegen. Bevorzugt sind Reaktionstemperaturen im Bereich 10 bis 25°C. Bezogen auf 1 Mol N-(tert.-Butyl)-benzaldimin kann man z.B. 0,9 bis 1,2 Äquivalente aktiven Sauerstoff in Form der aromatischen Percarbonsäure oder deren Salzen einsetzen. Bevorzugt liegt diese Menge bei 0,95 bis 1,05 Äquivalenten. Häufig ist im Handel als aromatische Percarbonsäure oder deren Salz kein 100 %iges Material erhältlich. Auch nicht 100 %ige aromatische Percarbonsäuren und deren Salze sind für das erfindungsgemäße Verfahren geeignet. Vorzugsweise werden aromatische Percarbonsäure und deren Salze eingesetzt, die einen Gehalt an mindestens 80 % aufweisen.

Die Konzentration der Lösung der aromatischen Carbonsäure oder deren Salze in Wasser kann z.B. zwischen 1 und 20 Gew.-% betragen. Vorzugsweise liegt sie bei 15 bis 20 Gew.-%.

5

Nach beendeter Zugabe der wässrigen Lösung einer aromatischen Percarbonsäure oder deren Salze kann man die Reaktionsmischung bei z.B. 5 bis 30°C, bevorzugt 15 bis 25°C rühren, bis das Reaktionsende z.B. mittels Gaschromatographie festgestellt worden ist. Das Reaktionsende gilt als erreicht, wenn man gaschromatographisch nur noch maximal 0,5 Flächenprozent des Eduktes feststellt. Im Allgemeinen ist das nach 2 bis 3 Stunden der Fall.

10

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches genügt es häufig, den Rührer abzustellen, worauf sich das Gemisch in zwei Phasen trennt, eine obere Produktphase und eine untere wässrige Phase. Durch Phasentrennung kann man dann das hergestellte 2-tert.-Butyl-3-phenyloxaziridin erhalten.

15

In manchen Fällen ist die Phasentrennung des Reaktionsgemisches erschwert, z.B. wenn Mischphasen auftreten oder die eingesetzte aromatische Percarbonsäure oder deren Salz Zusätze enthalten hat (etwa Stabilisatoren), die einer Phasentrennung entgegenwirken. Im Falle von Mulm-Phasen kann häufig durch Filtration ein Filtrat erhalten werden, bei dem die Phasentrennung besser erfolgt. In anderen Fällen sollte man versuchen, aromatische Percarbonsäuren oder deren Salze zu verwenden, die keine bei der Phasentrennung störenden Zusätze enthalten oder eine Extraktionsmethode zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches anwenden.

20

25

Es ist auch möglich, das Produkt extraktiv mit Hilfe eines organischen Lösungsmittels aus dem Reaktionsgemisch zu gewinnen und anschließend aus dem Extrakt das Lösungsmittel destillativ abzutrennen. Zur Extraktion können z.B. gesättigte und ungesättigte Kohlenwasserstoffe und halogenierte, gesättigte und ungesättigte

30

Kohlenwasserstoffe verwendet werden. Bevorzugt sind Petrolether, Toluol, Methylenchlorid und Chlorbenzol.

5 Das in einer Ausbeute von ca. 80 % der Theorie (berechnet auf 100 %iges 2-tert.-Butyl-3-phenyl-oxaziridin) isolierbare Produkt kann als Verunreinigungen neben Benzaldehyd noch Spuren an N-(tert.-Butyl)-benzaldimin und des eingesetzten, mit Wasser mischbaren Lösungsmittels enthalten.

10 Das erfindungsgemäße Verfahren ist auf einfache Weise durchführbar, bei Einhaltung der angegebenen Reaktionsbedingungen ergeben sich keine besonderen sicherheitstechnischen Probleme, die erzielbaren Ausbeuten sind gut, unerwünschte Begleitstoffe entstehen nicht und Upscaling-Probleme sind ohne besonderen Aufwand zu lösen. Es konnte nicht erwartet werden, dass das erfindungsgemäße Verfahren so gute Ergebnisse liefert, denn wie eingangs aufgezeigt, war zu
15 befürchten, dass unter der Reaktionsbedingungen mit der Spaltung des gebildeten Oxaziridins und der Bildung unerwünschter Nebenprodukte zu rechnen ist.

Beispiele

Beispiel 1

5 In einem 2 l Doppelmantelplanschliffbecherglas mit Bodenablass, Glasrührer, Temperaturfühler, Tropftrichter und Kühler wurden 140,6 g N-(tert.-Butyl)-benzalimin und 222,3 g Methanol bei Raumtemperatur vorgelegt. Zu dieser Lösung tropfte man innerhalb von 30 Minuten 523,4 g einer 17 gew.-%igen wässrigen Natriumcarbonatlösung bei 18 bis 22°C Innentemperatur zu. Nach beendeter Zugabe wurde die
10 Manteltemperatur des Reaktors mit Hilfe eines Thermostaten auf 15°C eingestellt. Sobald diese Temperatur erreicht war, wurden innerhalb einer Stunde 1323,1 g Magnesiummonoperoxyphthalat-hexahydrat in Form einer frisch hergestellten 20 gew.-%igen wässrigen Lösung, aufgeteilt in zwei gleich große Portionen, zudosiert. Dabei wurde kontrolliert, dass eine Innentemperatur von 23°C nicht
15 überschritten wurde. Die sich bildende Emulsion wurde bei einer Innentemperatur von 22 bis 23°C und einer Manteltemperatur von 20°C solange gerührt, bis gaschromatographisch kein Edukt mehr detektiert werden konnte, wozu 6 Stunden benötigt wurden. Danach wurde der Rührer abgestellt und nach einer Stunde und zwanzig Minuten die obere Produktphase von der unteren wässrigen Phase abge-
20 trennt. So wurden 129,6 g einer gelben Flüssigkeit erhalten. Das entspricht einer Rohausbeute von 85,6 % der Theorie an 2-tert.-Butyl-3-phenyl-oxaziridin. Die gaschromatographische Analyse des isolierten Produktes ergab:

2-tert.-Butyl-3-phenyloxaziridin:	95,9 Flächen-%
25 N-(tert.-Butyl)-benzalimin:	0,2 Flächen-%
Benzaldehyd:	3,5 Flächen-%.

Der Gehalt an 2-tert.-Butyl-3-phenyloxaziridin im isolierten Produkte betrug gemäß ¹H-NMR-Analyse 92,2 Gew.-%.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung 2-tert.-Butyl-3-phenyloxaziridin, dadurch gekennzeichnet, dass man N-(tert.-Butyl)-benzalimin mit einer aromatischen
5 Percarbonsäure oder deren Salz in Gegenwart einer wasserlöslichen Base und eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels bei Temperaturen unter 30°C oxidiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als
10 Percarbonsäure oder deren Salz m-Chlorperbenzoesäure, Monoperoxyphthalsäure oder deren Alkali- oder Magnesiumsalze einsetzt.
3. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als
15 wasserlösliche Basen wasserlösliche sekundäre oder tertiäre Amine oder Alkali- oder Erdalkioxide, Hydroxide, Carbonate, Bicarbonate, Hydrogenphosphate oder Dihydrogenphosphate einsetzt.
4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als
20 mit Wasser mischbare Lösungsmittel ein- oder mehrwertige Alkohole mit bis zu 6 C-Atomen einsetzt.
5. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man
zunächst eine Mischung aus N-(tert.-Butyl)-benzalimin, in dem mit Wasser
mischbaren Lösungsmittel herstellt, die 5 bis 80 Gew.-% des Benzalimins
25 enthält, diese Mischung mit der wässrigen Lösung einer Base umsetzt, die 15 bis 30 Gew.-% Base enthält, zu der so hergestellten Mischung eine 1 bis 20 gew.-%ige Lösung einer aromatischen Percarbonsäure oder deren Salz in einer solchen Dosierate hinzufügt, dass die Reaktionstemperatur 30°C nicht übersteigt, bei 5 bis 30°C nachrührt bis die Reaktion beendet ist und das
30 Reaktionsgemisch mittels Phasentrennung oder Extraktion aufarbeitet.

6. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man bezogen auf eingesetztes N-(tert.-Butyl)-benzaldimin 0,09 bis 2 Äquivalente Base und 0,9 bis 1,2 Äquivalente aktiven Sauerstoff in Form der aromatischen Percarbonsäure oder deren Salz einsetzt.

Verfahren zur Herstellung von 2-tert.-Butyl-3-phenyloxaziridin

Z u s a m m e n f a s s u n g

2-tert.-Butyl-3-phenyloxaziridin wird in besonders vorteilhafter Weise hergestellt, wenn man N-(tert.-Butyl)-benzaldimin mit einer aromatischen Percarbonsäure oder deren Salz in Gegenwart einer wasserlöslichen Base und eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels bei Temperaturen unter 30°C oxidiert.